

# **ARZNEIMITTELFORMULIERUNGEN MIT GERINGEM MISSBRAUCHPOTENTIAL**

**Publication number:** DE2530563 (A1)

**Publication date:** 1977-01-27

**Inventor(s):** HOFFMEISTER FRIEDRICH PROF DR; HILTMANN RUDOLF  
DR; WOLLWEBER HARTMUND DR; KRAMER HELMUT DR +

**Applicant(s):** BAYER AG +

**Classification:**








- **international:** **A61K47/38; A61K9/02; A61K9/20; A61K31/135; A61K31/215;  
A61K31/40; A61K31/445; A61K45/08; A61K47/38; A61K9/02;  
A61K9/20; A61K31/135; A61K31/21; A61K31/40; A61K31/445;  
A61K45/00; (IPC1-7): A61K45/08; A61K9/20; A61K31/445**

- **European:** A61K9/02; A61K9/20H6F2; A61K31/135; A61K31/215;  
A61K31/40; A61K31/445; A61K31/60

**Application number:** DE19752530563 19750709

**Priority number(s):** DE19752530563 19750709

**Also published as:**

 DE2530563 (C2)  
 US4070494 (A)  
 JP52010415 (A)  
 GB1517480 (A)  
 FR2361914 (A1)  
 CA1064397 (A1)  
 BE843865 (A1)

<< less

Abstract not available for **DE 2530563 (A1)**

.....  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

⑤1

Int. Cl. 2:

**A 61 K 45/08**

①9

**BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

A 61 K 9/20

A 61 K 31/445

**DEUTSCHES**



**PATENTAMT**

**Behördeneigentum**

**DT 25 30 563 A 1**

①1

# **Offenlegungsschrift**

**25 30 563**

②1

Aktenzeichen:

P 25 30 563.9

②2

Anmeldetag:

9. 7. 75

④3

Offenlegungstag:

27. 1. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1 —

⑤4

Bezeichnung:

Arzneimittelformulierungen mit geringem Mißbrauchpotential

⑦1

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

⑦2

Erfinder:

Hoffmeister, Friedrich, Prof. Dr.; Hiltmann, Rudolf, Dr.;  
Wollweber, Hartmund, Dr.; 5600 Wuppertal; Kramer, Helmut, Dr.,  
5674 Bergisch Neukirchen

2530563

# Bayer Aktiengesellschaft

---

Zentralbereich  
Patente, Marken  
und Lizenzen

---

509 Leverkusen. Bayerwerk

KS/Tr

V (Pha)

8. Juli 1975

## Arzneimittelformulierungen mit geringem Mißbrauchpotential

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herabsetzung des Mißbrauchpotentials von enteral anwendbaren pharmazeutischen Zubereitungen mittel bis stark wirksamer Analgetika.

Es ist bekannt, daß viele mittel bis stark wirksame Analgetika mit vorwiegend zentralem Angriffspunkt opioide Eigenschaften haben und demzufolge bei Versuchstieren und vor allem am Menschen physische und psychische Abhängigkeit hervorrufen können.

Hierzu gehören viele bekannte und z.T. im Handel befindliche Präparate, wie z.B. Codein, Pethidin, Profadol, Anileridine, Tilidin, Ketobemidon, Methadon, Alphaprodin, Phenapromid, Diampromid, Propiram u.a.m. Es ist weiter bekannt, daß diese Verbindungen häufig von Personen, die von

anderen opiatähnlichen Stoffen abhängig sind, mißbräuchlich verwendet werden können.

Es ist weiter bekannt, daß das Mißbrauchspotential der o.g. Abhängigkeit hervorrufenden Verbindungen - je nach dem gewählten Applikationsmodus - sehr unterschiedlich sein kann. In der Regel ist die Abhängigkeit erzeugende Wirkung bei parenteraler Zufuhr erheblich stärker als bei enteraler Applikation. Nun sind die o.g. mittel bis stark wirksamen Analgetika in Form ihrer Salze meist wasserlöslich und parenteral gut verträglich. Sie lassen sich aus ihren für die enterale Anwendung hergestellten pharmazeutischen Zubereitungen, wie z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln oder Suppositorien ohne besondere chemische oder pharmazeutische Kenntnisse und Apparaturen mit Wasser leicht extrahieren. Da die so erhaltenen Lösungen parenteral appliziert werden können, kommt auch den oralen Anwendungsformen dieser Stoffe ein hohes Mißbrauchspotential zu.

Es wurde gefunden, daß man das Mißbrauchspotential der o.g. mittel bis stark wirksamen Analgetika in Form ihrer enteral anwendbaren Zubereitungen, wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien und dergleichen, dadurch stark herabsetzen kann, daß man die Extrahierbarkeit der o.g. Wirkstoffe aus pharmazeutischen Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien o.ä. soweit hemmt, daß keine zur parenteralen Anwendung geeigneten wäßrigen Lösungen ausreichender Konzentration erhalten werden können. Erfindungsgemäß kann man dieses Ziel dadurch erreichen, daß man der einen oder mehrere wasserlösliche, analgetisch mittel bis stark wirksame, Abhängigkeit erzeugende Stoffe enthaltenden Tabletten- bzw. Suppositorienmasse einen oder mehrere mit Wasser quellbare Stoffe zusetzt. Stoffe dieser

Art sind z.B. Methylcellulosen, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylhydroxyäthylcellulose, Methylhydroxypropylcellulose, Alginsäure oder deren Derivate, bzw. Salze, Polyarylsäure, Karayagummi, Traganth o.ä.. Das Gleiche gilt auch für entsprechende Formulierungen von Arzneimittelkombinationen, die außer den o.g. Abhängigkeit erzeugenden Stoffen weitere in solchen Kombinationen üblichen Wirkstoffe enthalten. Solche Wirkstoffe sind beispielsweise Acetylsalicylsäure, Phenacetin, Paracetamol, Salicylamid, Coffein, Phenyl-äthyl-barbitursäure u.a.

Die Menge der zugesetzten quellbaren Stoffe ist sowohl von der Art des Wirkstoffes als auch von der Zusammensetzung der Tabletten- bzw. Suppositorienmasse abhängig. Sie ist so zu bemessen, daß beim Verreiben der Tabletten oder Suppositorien mit einer möglichst geringen Menge Wasser überhaupt keine filtrierbare Flüssigkeit erhalten wird oder daß die Menge an Filtrat und/oder die Wirkstoffkonzentration im Filtrat für eine wirksame Applikation an der abhängigen Person zu gering ist.

Im allgemeinen liegt die Konzentration der Quellschubstanz bezogen auf die Tablettenmasse zwischen 5 und 40 %, vorzugsweise zwischen 15 und 20 %. Bei Kombinationen eines der o.g. Abhängigkeit erzeugenden Stoffe mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen haben Menge und Eigenschaften dieser zusätzlich verwendeten Wirkstoffe starken Einfluß auf die erforderliche Menge an Quellstoff. Suppositorien von je 2 g Gewicht enthalten in jeder Dosierungseinheit 30-300 mg, vorzugsweise 50-100 mg Quellstoff. Bei allen Formulierungen soll in jeder Dosierungseinheit die Menge an Quellstoff mindestens gleich der des Abhängigkeit erzeugenden Wirkstoffes sein. Eine Erhöhung des Quellstoff-

zusatzes über die genannte Mindestmenge hinaus ist beliebig möglich und lediglich durch Größe der Dosierungseinheit begrenzt.

Derartige enterale Zubereitungen der o.g. mittel bis stark wirksamen Analgetika, aus denen sich der Wirkstoff nicht mehr als wäßrige injizierbare Lösung wiedergewinnen läßt, können nun gemäß Single Convention 1961 (United Nations, 1961, p.45) wegen ihres geringen Mißbrauchpotentials von den Vorschriften für die Verschreibung von opiatähnlichen Stoffen ausgenommen (exempted) werden.

Am Beispiel eines der o.g. Analgetika, des Propiram, das bekanntlich neben morphinantagonistischen Eigenschaften auch morphinähnliche Wirkungen hat, wird gezeigt, daß der erfindungsgemäße Zusatz eines der o.g. synthetischen oder natürlichen Quellmittel, wie z.B. einer Methylcellulose zur Tabletten- bzw. Suppositorienmasse die Extraktion des inkorporierten Wirkstoffes Propiramfumarat mit Wasser weitgehend oder völlig verhindert. Demgegenüber lassen sich aus Tabletten und Suppositorien, die ohne Methylcellulose hergestellt wurden, bis zu 45 % des inkorporierten Propiramfumarats in einfacher Weise herauslösen.

Für jeden Versuch verwandte man jeweils 6 der nach den Angaben des Formulierungsbeispiels 1. hergestellten Tabletten zu 25 mg Propiram mit einem Gehalt von 150 mg Propiram, jeweils 6 der nach den Angaben des Formulierungsbeispiels 2. hergestellten Tabletten zu 50 mg Propiram mit einem Gehalt von 300 mg Propiram und jeweils 3 der nach den Angaben des Formulierungsbeispiels 15 hergestellten Suppositorien zu 50 mg Propiram mit einem Gesamt-

gehalt von 150 mg Propiram. Zum Vergleich dienten entsprechend den Formulierungsbeispielen 1, 2 und 15 hergestellten Tabletten bzw. Suppositorien ohne Zusatz von Methylcellulose 4000 cp.

Von den Tabletten wurde die Lackhülle abgeschält, die Tablettenkerne grob zerkleinert und mit Wasser von Raumtemperatur 15 min. extrahiert. Die Suppositorien wurden mit Hilfe einer Gabel grob zerkleinert und mit Wasser von Raumtemperatur 15 min. extrahiert.

Filtrierte wurde einmal durch angefeuchtete Verbandswatte und zum anderen durch ein Faltenfilter J.C. Binzer Everol B/MDS Ø 20/8153. Die Propiram-Bestimmung in den Filtraten erfolgte durch spektrophotometrische Messung im UV-Bereich (258 nm). Da bei allen Versuchen die Filtration durch Papierfilter geringere Ausbeuten an Filtrat, bzw. an Wirkstoff ergab als bei Verwendung von Verbandswatte, wurde bei den Kontrollversuchen ohne Zusatz von Methylcellulose auf die Filtration durch Papierfilter verzichtet.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1

Löslichkeitsprüfung von Propiram-Tabletten mit und ohne Methylcellulose 4000 cp-Zusatz

Versuch	Tabletten- bzw. Suppositorien- zahl/Propiram- menge	Extraktions- menge ml Aq. dest.	Filter- Art	Filtrat ml	Ausb. %	Konzentration im Filtrat mg/ml	Ausbeute an Propiram in % ber. auf die eingesetzte Menge
1/10-W	6 Tabl.	10	Watte	Ø	Ø	Ø	Ø
1/10-F	50 mg =	10	Filter	Ø	Ø	Ø	Ø
1/20-W	300 mg	20	Watte	2,6	13	5,06/2,6	1,69
1/20-F	Form.Beisp.2	20	Filter	Ø	Ø	Ø	Ø
2/10-W	Kontrolle ohne Methyl-	10	Watte	4,6	46,0	118,5/4,6	39,5
2/20-W	cellulose 4000 cp	20	Watte	13,8	69,0	98,1/13,8	32,7
3/10-W	6 Tabl.	10	Watte	1,5	15,0	1,87/1,5	1,25
3/10-F	25 mg =	10	Filter	Ø	Ø	Ø	Ø
3/20-W	150 mg	20	Watte	10	50	13,3/1,0	8,9
3/20-F	Form.Beisp.1	20	Filter	1,0	5,0	2,55/1,0	1,7
4/10-W	Kontrolle ohne Methyl	10	Watte	5,6	56,0	64,9/5,6	43,3
4/20-W	cellulose 4000 cpk	20	Watte	14,2	71,0	52,9/14,2	35,3
							2530563



Tabelle 1 Fortsetzung

Versuch	Tabletten- bzw. Suppositorien- zahl/Propiram- menge	Extraktions- menge ml Aq.dest.	Filter- Art	Filtrat ml	Filtrat Ausb. %	Konzentration im Filtrat mg/ml	Ausbeute an Propiram in % ber. auf die eingesetzte Menge
5/10-W	3 Suppos./50 mg = 150 mg Form.Beisp. 15	10	Watte	ø	ø	ø	ø
5/10-F		10	Filter	ø	ø	ø	ø
5/20-W		20	Watte	9	45	15,2/9,0	10,1
5/20-F		20	Filter	3,6	18	4,4/3,6	2,9
6/10-W	Kontrolle ohne Methyl- cellulose 4000 cp	10	Watte	5,9	59,0	57,2/5,9	38,1
6/20-W		20	Watte	14,0	70,0	48,0/14,0	32,0

- 7 -

2530563

Die in der Tabelle 1 zusammengefaßten Ergebnisse zeigen deutlich, daß die Extrahierbarkeit eines an sich leicht wasserlöslichen Wirkstoffes, wie z.B. des analgetisch wirksamen, morphinähnlichen Propiram-fumarats, mit Wasser aus enteral anwendbaren pharmazeutischen Zubereitungen durch Zusatz eines oder mehrerer der o.g. Quellstoffe, wie z.B. einer Methylcellulose, stark eingeschränkt oder ganz verhindert werden kann, und daß dadurch das Mißbrauchpotential dieser Zubereitungen wesentlich vermindert wird. Daß durch die o.g. Maßnahmen allerdings auch die Bioverfügbarkeit wasserlöslicher Wirkstoffe ungünstig beeinflusst werden könnte, ist eine naheliegende Annahme. Es ist nun überraschend und war nicht vorauszusehen, daß der Zusatz eines oder mehrerer der o.g. Quellstoffe, wie z.B. einer Methylcellulose, zu enteral anwendbaren Zubereitungen, wie z.B. Tabletten oder Suppositorien, die Bioverfügbarkeit der in den o.g. Zubereitungen enthaltenen Wirkstoffe, wie z.B. des analgetisch wirksamen Propiram-fumarats, in keiner Weise herabsetzt.

Das zeigen die in der Tabelle 2 angeführten, mittels Wärmestrahlttest am Rattenschwanz erhaltenen pharmakologischen Ergebnisse.

Tabelle 2

Wirkung von Propiram-Tabletten mit und ohne Methylcellulose 4000 cp-Zusatz im Wärmestrahlttest am Rattenschwanz

Substanz	Wärmestrahlttest am Rattenschwanz DE 50 mg/kg p.o. *	Relative** Wirksamkeit	Signifikant unterschieden
Propiram- Tabl. nach Form.- Beisp. 1	18,3(13,2-22,5)	1,16(0,88-1,57)	nein
Propiram- Tabl. ohne Methyl- cellulose 4000 cp	21,2(16,6-26,7)	1,00	-

\* Statistische Berechnung: Probitanalyse nach Fink und Hund (1965)

\*\* Statistische Berechnung: Probitanalyse nach Fink, Hund und Meysing (1966)

Die Verwendung der beschriebenen, einen oder mehrere Quellstoffe enthaltenden pharmazeutischen Zubereitungen mittel bis stark wirksamer, Abhängigkeit erzeugender Analgetika mit vermindertem Mißbrauchpotential stellt also eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Wärmestrahlttest am Rattenschwanz

Der Schwanz von männlichen Ratten im Gewicht von 130 bis 150 g wird mit einem fokussierten Wärmestrahle bestrahlt. Unbehandelte Tiere reagieren nach einer Bestrahlungszeit im Mittel nach  $5,1 \pm 0,9$  sec (Reaktionszeit) mit Wegziehen des Schwanzes.

Unter dem Einfluß von analgetisch wirksamen Substanzen wird diese Reaktionszeit verlängert. Tiere, bei denen die Reaktionszeit nach der Applikation einer Substanz mindestens 20 sec. beträgt, werden als analgetisch betrachtet.

Pro Dosis werden 5 Tiere eingesetzt, die Versuchsdauer beträgt 90 bis 180 min.

Die  $ED_{50}$  ist diejenige Dosis, die im Mittel bei 50 % der eingesetzten Tiere die Reaktionszeit auf mindestens 20 sec verlängert.

Literatur

WOLFF, H.G., J.D. HARDY and H. GOODELL:

Studies on pain. Measurement of the effect of Morphine, Codeine and other opiates on the pain threshold and an analysis of their relation to the pain experience.

J.Clin.Invest., 19, 659-680 (1940)

Zusatz von Methylcellulose zu Formulierungen, die Propiramfumarat enthalten, wurden durch die WHO und durch die United Nations Narcotic Commission als ausreichend angesehen, um das Mißbrauchspotential der Substanz soweit zu vermindern, daß die an sich wie ein Opiat zu behandelnde Substanz (Schedule II, Single Convention 1961) in Form der beschriebenen Tablettenformulierungen von den Vorschriften für die Verschreibung solcher Stoffe ausgenommen (exempted) und in Schedule III (Single Convention 1961) eingeordnet wurde.

#### Formulierungsbeispiele

##### 1. Tabletten zu 25 mg Propiram

Teil A	3,55	kg	Propiramfumarat entsprechend 2,5 kg Propiram
	4,85	kg	Milchzucker
	3,00	kg	Cellulosepulver
	3,00	kg	Methylcellulose
	3,00	kg	Maisstärke
	0,05	kg	hochdisperse Kieselsäure werden gemischt und 1 x mittels einer Tablettenpresse komprimiert. Die Komprim- mate werden anschließend durch ein Sieb mit 3,0 mm, dann durch ein Sieb mit 0,8 mm Maschenweite gesiebt. Der Mischung werden noch
	0,05	kg	Magnesiumstearat zugemischt.

---

17,50 kg

Aus der Mischung werden auf einer Tablettenpresse Tabletten mit einem Gewicht von 175,0 mg und einem Durchmesser von 8 mm hergestellt. Die Tabletten werden anschließend in einem Dragierkessel nach bekanntem Verfahren mit einem nicht magensaftresistenten Lack auf Basis Hydroxypropylmethylcellulose überzogen. Die Tabletten zerfallen in Wasser von 37°C in max. 15 Min.

2. Tabletten zu 50 mg Propiram

7,10	kg Propiramfumarat = 5,0 kg Propiram
9,70	kg Milchzucker
6,00	kg Cellulosepulver
6,00	kg Methylcellulose
6,00	kg Maisstärke
0,10	kg hochdisperse Kieselsäure
0,10	kg Magnesiumstearat

---

35,00 kg

Die Herstellung erfolgte nach der im Formulierungsbeispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei erhaltenen Tabletten mit einem Gewicht von 350 mg und einem Durchmesser von 10,3 mm werden anschließend lackiert.

3. Kombinationstabletten zu 10 mg Propiram

Teil A      1,42    kg Propiramfumarat  
                      entsprechend 1,0 kg Propiram  
            1,94    kg Milchzucker  
            1,20    kg Cellulosepulver  
            1,20    kg Methylhydroxyäthylcellulose  
            1,20    kg Maisstärke  
            0,02    kg hochdisperse Kieselsäure  
                      werden gemischt und 1 x mittels  
                      einer Tablettenpresse komprimiert.  
                      Die Komprimat werden anschließend  
                      durch ein Sieb mit 3,0 mm, dann durch  
                      ein Sieb mit 0,8 mm Maschenweite ge-  
                      siebt.  
                      Der Mischung werden noch  
            0,02    kg Magnesiumstearat  
                      zugemischt.

---

7,00    kg

Aus der Mischung werden auf einer Tabletten-  
presse Tabletten mit einem Gewicht von 70,0 mg  
und einem Durchmesser von 6 mm hergestellt. Die  
Tabletten werden anschließend in einem Dragier-  
kessel nach bekanntem Verfahren mit einem nicht  
magensaftresistenten Lack auf Basis Hydroxy-  
propylmethylcellulose überzogen. Die Tabletten  
zerfallen in Wasser von 37°C in max. 15 Min.

Teil B      25,00 kg    Acetylsalicylsäure  
             3,00 kg    Coffein  
             12,00 kg   Cellulosepulver  
             2,80 kg    Maisstärke  
             0,20 kg    Natriumlaurylsulfat  
                 werden gemischt und 1 x mittels einer  
                 Tablettenpresse komprimiert. Die Kompri-  
                 mate werden durch ein Sieb mit 3,0 mm  
                 Maschenweite, dann durch ein Sieb mit  
                 0,8 mm Maschenweite gesiebt.

---

43,00 kg

Aus den unter Teil A hergestellten Tabletten  
und der unter Teil B hergestellten Mischung  
werden auf einer Tablettenpresse zur Herstel-  
lung von Hülltabletten (= Manteltabletten)  
nach bekanntem Verfahren Tabletten hergestellt,  
die ein Gesamtgewicht von 500 mg und einen  
Durchmesser von 11 mm 15 mm Wölbungsradius  
haben. Der Zerfall der Tablettenhülle beträgt  
in Wasser von 37°C max. 5 Min.



4. Kombinationstablette zu 25 mg Propiram

Teil A      3,55 kg    Propiramfumarat  
                              entsprechend 2,5 kg Propiram  
            2,50 kg    Methylhydroxypropylcellulose  
            0,85 kg    Milchzucker  
            1,00 kg    Maisstärke  
            1,00 kg    Cellulosepulver  
            0,10 kg    Magnesiumstearat  
                              werden gemischt und 1 x mittels einer  
                              Tablettenpresse komprimiert. Die  
                              Komprimata werden anschließend durch  
                              ein Sieb mit 3,00 mm, dann durch ein  
                              Sieb mit 0,8 mm Maschenweite gesiebt.

---

9,00 kg

Aus der Mischung werden auf einer Tabletten-  
presse Tabletten mit einem Gewicht von 90 mg  
und einem Durchmesser von 6 mm hergestellt. Die  
Tabletten zerfallen in Wasser von 37°C in max.  
15 Min.

Teil B      25,00 kg    Acetylsalicylsäure  
                              1,00 kg    Codeinphosphat  
            14,00 kg    Cellulosepulver  
            2,80 kg    Maisstärke  
            0,20 kg    Natriumlaurylsulfat  
                              werden gemischt und 1 x mittels einer  
                              Tablettenpresse komprimiert. Die  
                              Komprimata werden durch ein Sieb mit  
                              3,0 mm Maschenweite, dann durch ein

43,00 kg

5. Kombinationstablette zu 25 mg Propiram

9,00 kg

Aus der Mischung werden auf einer Tabletten-  
presse Tabletten mit einem Gewicht von 90 mg  
und einem Durchmesser von 6 mm hergestellt.  
Die Tabletten zerfallen in Wasser von 37°C  
in max. 15 Min.

Teil B    25,00 kg Acetylsalicylsäure  
          3,00 kg Coffein  
          2,50 kg Phenyläethylbarbitursäure  
          1,00 kg Codeinphosphat  
          8,50 kg Cellulosepulver  
          2,80 kg Maisstärke  
          0,20 kg Natriumlaurylsulfat  
          werden gemischt und 1 x mittels einer  
          Tablettenpresse komprimiert. Die  
          Komprimata werden durch ein Sieb mit  
          3,0 mm Maschenweite, dann durch ein  
          Sieb mit 0,8 mm Maschenweite gesiebt.

---

43,00 kg

Aus den unter Teil A hergestellten Tabletten  
und der unter Teil B hergestellten Mischung  
werden auf einer Tablettenpresse zur Herstel-  
lung von Hülltabletten (= Manteltabletten)  
nach bekanntem Verfahren Tabletten hergestellt,  
die ein Gesamtgewicht von 520,0 mg und einen  
Durchmesser von 11 mm haben. Die Tablettenhülle  
zerfällt in Wasser von 37°C in max. 5 Min.

6. Tabletten zu 25 mg Pethidin-hydrochlorid

2,50 kg Pethidin-hydrochlorid  
5,90 kg Milchzucker  
3,00 kg Cellulosepulver  
3,00 kg Polyacrylsäure  
3,00 kg Maisstärke  
0,05 kg hochdisperse Kieselsäure  
0,05 kg Magnesiumstearat

---

17,50 kg

Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungs-  
beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei er-  
haltenen je 175 mg wiegenden Tabletten haben einen  
Durchmesser von 8 mm und können anschließend lackiert  
werden.

7. Tabletten zu 50 mg Tilidin-hydrochlorid

5,145 kg Tilidin-hydrochlorid-semihydrat = 50 mg  
Tilidin-hydrochlorid  
11,655 kg Milchzucker  
6,000 kg Cellulosepulver  
6,000 kg Methylcellulose  
6,000 kg Maisstärke  
0,100 kg hochdisperse Kieselsäure  
0,100 kg Magnesiumstearat

---

350,000 kg

Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungsbeispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei erhaltenen je 350 mg wiegenden Tabletten haben einen Durchmesser von 10,3 mm und können anschließend lackiert werden.

8. Tabletten zu 25 mg Phenampromid-hydrochlorid

2,50 kg	Phenampromid-hydrochlorid
5,90 kg	Milchzucker
3,00 kg	Cellulosepulver
3,00 kg	Methylcellulose
3,00 kg	Maisstärke
0,05 kg	hochdisperse Kieselsäure
0,05 kg	Magnesiumstearat

---

17,50 kg

Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungsbeispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei erhaltenen je 175 mg wiegenden Tabletten haben einen Durchmesser von 8 mm und können anschließend lackiert werden.

20

9. Tabletten zu 2,5 mg L-Methadon-hydrochlorid

0,25	kg	L-Methadon-hydrochlorid
8,15	kg	Milchzucker
3,00	kg	Cellulosepulver
3,00	kg	Alginsäure
3,00	kg	Maisstärke
0,05	kg	hochdisperse Kieselsäure
0,05	kg	Magnesiumstearat

---

17,50 kg

Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungsbeispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei erhaltenen je 175 mg wiegenden Tabletten haben einen Durchmesser von 8 mm und können anschließend lackiert werden.

10. Tabletten zu 5 mg Ketobemidon-hydrochlorid

0,50	kg	Ketobemidon-hydrochlorid
7,90	kg	Milchzucker
3,00	kg	Cellulosepulver
3,00	kg	Traganthpulver
3,00	kg	Maisstärke
0,05	kg	hochdisperse Kieselsäure
0,05	kg	Magnesiumstearat

---

17,50 kg

Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungsbeispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei erhal-

21

tenen je 175 mg wiegenden Tabletten haben einen Durchmesser von 8 mm und können anschließend lackiert werden.

11. Tabletten zu 15 mg Profadol-hydrochlorid

1,50 kg	Profadol-hydrochlorid
0,90 kg	Milchzucker
3,00 kg	Cellulosepulver
3,00 kg	Karayagummi
3,00 kg	Maisstärke
0,05 kg	hochdisperse Kieselsäure
0,05 kg	Magnesiumstearat

---

17,50 kg

Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungsbeispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei erhaltenen je 175 mg wiegenden Tabletten haben einen Durchmesser von 8 mm und können anschließend lackiert werden.

22

12. Tabletten zu 25 mg Anileridine-dihydrochlorid

2,50 kg Anileridine-dihydrochlorid  
5,90 kg Milchzucker  
3,00 kg Cellulosepulver  
3,00 kg Methylcellulose  
3,00 kg Maisstärke  
0,05 kg hochdisperse Kieselsäure  
0,05 kg Magnesiumstearat

---

17,50 kg

Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungs-  
beispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei er-  
haltenen je 175 mg wiegenden Tabletten haben einen  
Durchmesser von 8 mm und können anschließend lackiert  
werden.

13. Tabletten zu 10 mg Trimeperidine-hydrochlorid

1,00 kg Trimeperidine-hydrochlorid  
7,40 kg Milchzucker  
3,00 kg Cellulosepulver  
3,00 kg Natriumcarboxymethylcellulose  
3,00 kg Maisstärke  
0,05 kg hochdisperse Kieselsäure  
0,05 kg Magnesiumstearat

---

17,50 kg



Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungsbeispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei erhaltenen je 175 mg wiegenden Tabletten haben einen Durchmesser von 8 mm und können anschließend lackiert werden.

14. Tabletten zu 25 mg Prodilidine-hydrochlorid

2,50 kg Prodilidine-hydrochlorid  
5,90 kg Milchzucker  
3,00 kg Cellulosepulver  
3,00 kg Methylhydroxyäthylcellulose  
3,00 kg Maisstärke  
0,05 kg hochdisperse Kieselsäure  
0,05 kg Magnesiumstearat

---

17,50 kg

Die Herstellung erfolgt nach der im Formulierungsbeispiel 1 angegebenen Arbeitsweise. Die dabei erhaltenen je 175 mg wiegenden Tabletten haben einen Durchmesser von 8 mm und können anschließend lackiert werden.

15. Suppositorien zu 50 mg Propiram

0,071 kg Propiramfumarat  
entsprechend 0,050 kg Propiram  
0,100 kg Methylcellulose  
1,969 kg Hartfett

---

2,140 = 1000 Suppositorien

In einem geeigneten Gefäß wird das Hartfett geschmolzen, Propiramfumarat und Methylcellulose unter Umrühren suspendiert und nach bekannten Verfahren Suppositorien zu 2 g mittels einer geeigneten Form hergestellt.

16. Suppositorien zu 25 mg Propiram

0,035<sup>5</sup> kg Propiramfumarat  
entsprechend 0,025 kg Propiram  
0,075 kg Traganthpulver  
0,959<sup>5</sup> kg Hartfett

---

1,070 kg = 1000 Suppositorien

In einem geeigneten Gefäß wird das Hartfett geschmolzen, Propiramfumarat und Traganthpulver unter Umrühren suspendiert und nach bekanntem Verfahren Suppositorien zu 1,0 g mittels einer geeigneten Form hergestellt.

Patentansprüche

- ① Analgetisches Arzneimittel mit vermindertem Mißbrauchspotential für enterale Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß die enteral anwendbare Zubereitung mit Wasser quellbare Stoffe enthält, welche die wässrige Extraktion der Wirkstoffe verhindern.
- 2) Analgetisches Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend Methylcellulosederivate als Quellstoffe.
- 3) Analgetisches Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend einen Quellstoff im Gewichtsverhältnis von 10 bis 30 % bezogen auf die Tablettenmasse.
- 4) Analgetisches Arzneimittel gemäß Anspruch 1, enthaltend Propiram oder Propiramsalze als Wirkstoff und Methylcellulose als Quellstoff.
- 5) Verfahren zur Herstellung von enteral anwendbaren Zubereitungen für analgetische Mittel mit Abhängigkeit erzeugenden Wirkstoffen, dadurch gekennzeichnet, daß man bei der galenischen Zubereitung den wasserlöslichen Wirkstoffen mit Wasser quellbare Stoffe zusetzt, die eine Extraktion der Wirkstoffe verhindern.

[54] **ENTERAL PHARMACEUTICAL  
COMPOSITIONS**

[75] Inventors: **Friedrich Hoffmeister; Rudolf  
Hiltmann; Hartmund Wollweber**, all  
of Wuppertal; **Helmut Kramer**,  
Leverkusen, all of Germany

[73] Assignee: **Bayer Aktiengesellschaft**, Germany

[21] Appl. No.: **640,581**

[22] Filed: **Dec. 15, 1975**

[30] **Foreign Application Priority Data**  
July 9, 1975 Germany ..... 2530563

[51] Int. Cl.<sup>2</sup> ..... **A01N 17/00; G01N 1/00;**  
G01N 33/16

[52] U.S. Cl. .... **424/2; 424/10**

[58] Field of Search ..... **424/2, 10**

[56]

**References Cited**

**U.S. PATENT DOCUMENTS**

3,594,477	7/1971	Wollweber et al. ....	424/263
3,885,027	5/1975	Shaw et al. ....	424/330
3,980,766	9/1976	Shaw et al. ....	424/10

*Primary Examiner*—Stanley J. Friedman  
*Attorney, Agent, or Firm*—Jacobs & Jacobs

[57]

**ABSTRACT**

Enteral pharmaceutical compositions containing medicinal agents having parenteral abuse potential are rendered resistant to aqueous extraction through the incorporation of a sufficient amount of a nontoxic, water gelable material. Attempts to extract the medicinal agent for parenteral abuse are thus inhibited or prevented since the material gels in the presence of water leaving no filterable liquid.

**4 Claims, No Drawings**

## ENTERAL PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS

### DETAILED DESCRIPTION

It is known that many drugs having a useful and legitimate medical purpose nevertheless have the potential for abuse and extensive legislation has been enacted to control or prevent such abuse; see e.g. 21 U.S.C. 801 et seq. Despite such remedial legislation, the potential for abuse persists as a result of the legitimate presence of these medicinal agents in professional and commercial channels. One form of such abuse involves the extraction of the medicinal agent from an enteral pharmaceutical composition and utilization of the same as a solution for unauthorized, unsupervised and illegal parenteral injection.

The present invention pertains to improvements in such enteral pharmaceutical compositions which inhibit or prevent the abuse of the agent through parenteral injection. The improvement can be utilized with any medicinal agent which can be given orally but which has the potential for parenteral abuse, including those which are now or hereafter included within the various schedules of 21 U.S.C. 812. Since analgesics constitute the largest and most important subgroup of such medicinal agents, the present specification is directed at pharmaceutical compositions containing such analgesics in a form suitable for enteral administration.

It is known that many analgesics of medium to high activity can cause physical and psychic dependence in laboratory animals and, above all, in man. These include many known compounds, some of which are available commercially, such as codeine, pethidine, profadol, anileridines, tilidine, ketobemidone, methadone, alphaprodine, phenapromid, diampromid, propiram and the like. While many of these compounds have recognized value in medicine, they can also be abused by people who are dependent on opiate-like substances. The potential for abuse can differ not only with the particular compound but also on the mode of administration. Generally, dependence liability is considerably greater when the compounds are supplied parenterally than in the case of enteral administration. Consequently it is from the point of view of public health advantageous to prevent parenteral use of pharmaceutical compositions as long as there is no medical reason for such administration. In the form of their salts, however, these analgesics are usually water-soluble and are well tolerated parenterally and accordingly they can be easily extracted from enteral pharmaceutical preparations such as, for example, tablets, dragees, capsules or suppositories, with water. This requires neither a high degree of chemical or pharmaceutical expertise nor specialized apparatus. Since the solutions thus obtained can be administered parenterally, such enteral pharmaceutical forms of these substances have a high potential for abuse. It has been found that the potential for abuse of such medical agents in the form of medicaments which can be used enterally, such as tablets (including lozenges and granules), dragees, capsules, suppositories, pills can be substantially reduced or eliminated by suppressing or inhibiting their extractability from the compositions. As a result, it is not possible to obtain aqueous solutions of sufficient concentration to be suitable for parenteral use.

According to one aspect of the invention therefore, there is provided a method of inhibiting the water extractability from an enteral pharmaceutical composition

of a medicinal agent having a high abuse potential which comprises incorporating in said composition, a nontoxic, aqueously gelable material, said gelable material being present in said composition in a quantity at least sufficient to form a gel with substantially no residual filterable liquid when combined with that volume of water otherwise necessary to dissolve all of said medicinal agent.

According to a further embodiment, the present invention pertains to improvements in enteral pharmaceutical compositions containing a medicinal agent having a high abuse potential which improvement comprises incorporating in the composition a nontoxic, aqueously gelable material in a quantity at least sufficient to form a gel with substantially no residual filterable liquid when combined with that quantity of water otherwise necessary to dissolve all of said medicinal agent.

Examples of suitable aqueously gelable materials include methylcelluloses, sodium carboxymethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, alginic acid and derivatives or salts thereof, polyacrylic acid, karaya gum and tragacanth or the like. Mixtures of two or more gel-producing substances can be used if desired.

The medicinal agent can include besides a nucleus containing the substances liable to parenteral abuse together with methylcellulose one or more additional active compounds which do not have a high abuse potential, such as acetylsalicylic acid, phenacetin, paracetamol, salicalamide, caffeine, phenylethyl barbituric acid and the like.

The amount of gel-producing substances added will depend both on the nature of the active compound and on the formulation of the composition. In general, it is to be so apportioned that substantially no residual filtrable liquid remains when the medicament is triturated with the minimum amount of water needed to extract the medicinal agent. This is of course somewhat relative since so long as most of the water is utilized in the gelling process, the amount of filtrate will be too small. Addition of large amounts of water results in the concentration of the active compound in the filtrate being too low for effective parenteral administration to the dependent person. In general, the concentration of the aqueously gelable material is from about 5 to about 40% by weight, preferably from about 10 to about 30% by weight, and most desirably between 15 and 20% by weight, of the medicament. Where the medicinal agent is used in combination with one or more other active compounds, the amount and properties of these or each of the other active compounds can have a substantial influence on the amount of gelable material required. For example, suppositories which are each 2 g in weight will in general contain from 30 to 300 mg, preferably typically 50 to 100 mg, of gelable material in each dosage unit. In all formulations, the amount of gelable material in each dosage unit should be at least equal to that of the medicinal agent. The amount of gelable material added can of course be increased as desired above this amount and is limited only by the size of the dosage unit.

Because of the low potential for parenteral abuse, this type of enteral preparations, from which the active substance can no longer be recovered as an aqueous injectable solution, qualify for exemptions from regulations in various countries relating to the prescription of opiate-like substances; e.g. under the Single Convention 1961 (United Nations, 1961, page 45).

Using propiram, which is known to have both morphine-like analgesic action and morphine-antagonistic properties, the following demonstrates how the addition of one of the abovementioned synthetic or natural gelable materials, such as a methylcellulose, to a tablet or suppository composition inhibits extraction with water. In contrast, up to 45% of the same medicinal agent incorporated in tablets and suppositories which were produced without methylcellulose can be extracted in a simple manner. Six 25 mg propiram fumarate tablets (produced according to Example 1) having a total content of 150 mg of propiram fumarate, six 50 mg propiram fumarate tablets (produced according to Example 2) having a total content of 300 mg of medicinal agent, and three 50 mg propiram suppositories (produced according to Example 15) having a total content of 150 mg of active ingredient, were used. Conventional tablets and suppositories produced according to Examples 1, 2 and 15, respectively, but without methylcellulose were used for comparison. The lacquer coatings were peeled off the tablets and the tablet cores were coarsely crushed and extracted for 15 minutes with water at room temperature. The suppositories were coarsely crushed with the aid of a fork and extracted for 15 minutes with water at room temperature.

Samples were filtered either through moistened surgical cotton or through a fluted filter (J. C. Binzer Everol B/MDS  $\phi$  20/8153). The propiram in the filtrates was determined by UV spectrophotometric measurement at 258 nm. Since in all tests filtration through the paper filters gave lower yields than when surgical cotton was used, filtration through cotton was used for the control preparations. The results are summarized in Table 1:

Table 1

Solubility test on propiram tablets with and without added 4,000 cp methylcellulose

Number of tablets or suppositories/amount of Propiram	Amount of distilled water used for the extraction (ml)	Type of filter	Filtrate		Concentration in the filtrate		Yield of Propiram in %, calculated with respect to the amount employed
			Milliliters	Yield %	mg/ml	%	
6x50 mg tablets = 300 mg	10	Cotton	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$
Formulation Example 2	10	Filter	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$
Control without 4,000 cp methylcellulose	20	Cotton	2.6	13	5.06/2.6	0.19	1.69
6x25 mg tablets = 150 mg	20	Filter	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$
Formulation Example 1	10	Cotton	4.6	46.0	118.5/4.6	2.58	39.5
Control without 4,000 cp methylcellulose	20	Cotton	13.8	69.0	98.1/13.8	0.71	32.7
3x50 mg suppositories = 150 mg	10	Cotton	1.5	15.0	1.87/1.5	0.12	1.25
Formulation Example 15	10	Filter	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$
Control without 4,000 cp methylcellulose	20	Cotton	10	50	13.3/1.0	0.13	8.9
3x50 mg suppositories = 150 mg	20	Filter	1.0	5.0	2.55/1.0	0.26	1.7
Formulation Example 15	10	Cotton	5.6	56.0	64.9/5.6	1.16	43.3
Control without 4,000 cp methylcellulose	20	Cotton	14.2	71.0	52.9/14.2	0.39	35.3
3x50 mg suppositories = 150 mg	10	Cotton	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$
Formulation Example 15	10	Filter	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$	$\phi$
Control without 4,000 cp methylcellulose	20	Cotton	9	45	15.2/9.0	0.17	10.1
3x50 mg suppositories = 150 mg	20	Filter	3.6	18	4.4/3.6	0.12	2.9
Formulation Example 15	10	Cotton	5.9	59.0	57.2/5.9	0.97	38.1
Control without 4,000 cp methylcellulose	20	Cotton	14.0	70.0	48.0/14.0	0.34	32.0

The results summarized in Table 1 clearly show that the extractability with water of the active compound, which in itself is readily water-soluble, can be severely inhibited or completely prevented by adding a water gelable material, such as a methylcellulose. The potential for abuse of these preparations is thus substantially reduced. One might assume that the biological availability of water-soluble medicinal agent when administered in the intended fashion would also be adversely affected in such compositions. Surprisingly the addition of one or more water gelable materials to enteral preparations

in no way reduces the biological availability of the active compound. This can be shown pharmacologically in the tail flick test. The tails of male rats weighing 130 to 150 g are irradiated with a focused heat ray. Untreated animals react after an irradiation time of on average  $5.1 \pm 0.9$  seconds (reaction time) by drawing away their tails. Under the influence of substances having an analgesic action, this reaction time is prolonged. Animals for which the reaction time after administration of a substance is at least 20 seconds are regarded as analgetic. 5 animals are employed per dose and the test period is 90 to 180 minutes. The  $ED_{50}$  is the dose at which the reaction time is prolonged to at least 20 seconds in, on average, 50% of the animals employed. (See generally Wolff et al., J. Clin. Invest., 19, 659-680 (1940).)

The results are shown in Table 2.

Table 2

Effect of propiram tablets with and without added 4,000 cp methyl cellulose in the heat radiation test on rats' tails

Substance	Tail flick test rat De 50 mg/kg p.o.*	Relative potency**	Significantly different
propiram tablets according to formulation of Example 1	18.3(13.2-22.5)	1.16(0.88-1.57)	no
propiram tablets without 4,000 cp methylcellulose	21.2(16.6-26.7)	1.00	—

\*Statistical calculation: probit analysis according to Fink and Hund (1965)

\*\*Statistical calculation: probit analysis according to Fink, Hund and Meysing (1966)

Whereas propiram is treated as an opiate (Schedule

II, Single Convention 1961), the WHO and the United Nations Narcotic Commission regard compositions of propiram prepared in accordance with this invention to have an abuse liability reduced to such an extent that such tablet formulations have been exempted from the regulations relating to the prescription of such substances and thus classified in Schedule III (Single Convention 1961).

## Formulation Examples 1 to 16

## 1. Tablets containing 25 mg of propiram

## Part A

3.55 kg of propiram fumarate, corresponding to 2.5 kg of propiram  
 4.85 kg of lactose  
 3.00 kg of cellulose powder  
 3.00 kg of methylcellulose  
 3.00 kg of maize starch and  
 0.05 kg of highly disperse silica  
 were mixed and the mixture is compressed once by means of a tablet press. The compressed tablets are subsequently sieved through a sieve of 3.0 mm mesh width and then through a sieve of 0.8 mm mesh width. 0.05 kg of magnesium stearate is then admixed with the mixture.

This gives a total weight of 17.50 kg.

Tablets 175.0 mg in weight and 8 mm in diameter are produced from the mixture in a tablet press. The tablets are then coated in a coating kettle by a known process using a lacquer which is not resistant to gastric juices and which is based on hydroxypropylmethylcellulose. The tablets decompose in water at 37° C in a maximum of 15 minutes.

## 2. Tablets containing 50 mg of Propiram

	7.10 kg of Propiram fumarate = 5.0 kg of Propiram
	9.70 kg of lactose
	6.00 kg of cellulose powder
	6.00 kg of methylcellulose
	6.00 kg of maize starch
	0.10 kg of highly disperse silica and
	0.10 kg of magnesium stearate
Total:	35.00 kg

Tablets are produced according to the procedure indicated in Example 1. The resulting tablets, which are 350 mg in weight and 10.3 mm in diameter, are then lacquered.

## 3. Combination tablets containing 10 mg of Propiram

## Part A

1.42 kg of Propiram fumarate corresponding to 1.0 kg of Propiram  
 1.94 kg of lactose  
 1.20 kg of cellulose powder  
 1.20 kg of methylhydroxyethylcellulose  
 1.20 kg of maize starch and  
 0.02 kg of highly disperse silica  
 are mixed and the mixture is compressed once by means of a tablet press. The compressed tablets are subsequently sieved through a sieve of 3.0 mm mesh width and then through a sieve of 0.8 mm mesh width. 0.02 kg of magnesium stearate is then admixed with the mixture. This gives a total of 7.00 kg.

Tablets 70.0 mg in weight and 6 mm in diameter are produced from the mixture in a tablet press. The tablets are then coated in a coating kettle with a lacquer which is not resistant to gastric juices and which is based on hydroxypropylmethylcellulose. The tablets decomposed in water at 37° C in a maximum of 15 minutes.

## Part B

25.00 kg of acetylsalicylic acid  
 3.00 kg of caffeine  
 12.00 kg of cellulose powder

2.80 kg of maize starch and  
 0.20 kg of sodium lauryl sulphate  
 are mixed and the mixture is compressed once by means of a tablet press. The compressed tablets are sieved through a sieve of 3.0 mm mesh width and then through a sieve of 0.8 mm mesh width. This gives a total of 43.00 kg.

Tablets which have a total weight of 500 mg, a diameter of 11 mm and a radius of curvature of 15 mm are produced from the tablets prepared under Part A and the mixture prepared under Part B by a known method in a tablet press for the production of coated tablets. The tablet coating decomposes in a maximum of 5 minutes in water at 37° C.

## 4. Combination tablets containing 25 mg of Propiram

## Part A

3.55 kg of Propiram fumarate corresponding to 2.5 kg of Propiram  
 2.50 kg of methylhydroxypropylcellulose  
 0.85 kg of lactose  
 1.00 kg of maize starch  
 1.00 kg of cellulose powder and  
 0.10 kg of magnesium stearate  
 are mixed and the mixture is compressed once by means of a tablet press. The compressed tablets are subsequently sieved through a sieve of 3.00 mm mesh width and then through a sieve of 0.8 mm mesh width. This gives a total of 9.00 kg.

Tablets 90 mg in weight and 6 mm in diameter were produced from the mixture in a tablet press. The tablets decompose in water at 37° C in a maximum of 15 minutes.

## Part B

25.00 kg of acetylsalicylic acid  
 1.00 kg of codeine phosphate  
 14.00 kg of cellulose powder  
 2.80 kg of maize starch and  
 0.20 kg of sodium lauryl sulphate  
 are mixed and the mixture is compressed once by means of a tablet press. The compressed tablets are sieved through a sieve of 3.0 mm mesh width and then through a sieve of 0.8 mm mesh width. This gives a total of 43.00 kg.

Tablets which have a total weight of 520.0 mg and a diameter of 11 mm are produced from the tablets prepared under Part A and the mixture prepared under Part B by a known method in a tablet press for the production of coated tablets. The tablet coating decomposes in water at 37° C in a maximum of 5 minutes.

## 5. Combination tablets containing 25 mg of Propiram

## Part A

3.55 kg of Propiram fumarate corresponding to 2.5 kg of Propiram  
 0.75 kg of cellulose powder  
 1.10 kg of lactose  
 2.50 kg of sodium carboxymethylcellulose  
 1.00 kg of maize starch and  
 0.10 kg of magnesium stearate  
 are mixed and the mixture is compressed once by means of a tablet press. The compressed tablets are subsequently sieved through a sieve of 3.0 mm mesh width and then through a sieve of 0.8 mm mesh width. This gives a total of 9.00 kg.

Tablets 90 mg in weight and 6 mm in diameter are produced from the mixture in a tablet press. The tablets decompose in water at 37° C in a maximum of 15 minutes.

#### Part B

25.00 kg of acetylsalicylic acid  
3.00 kg of caffeine  
2.50 kg of phenylethylbarbituric acid  
1.00 kg of codeine phosphate  
8.50 kg of cellulose powder  
2.80 kg of maize starch and  
0.20 kg of sodium lauryl sulphate  
are mixed and the mixture is compressed once by means of a tablet press. The compressed tablets are sieved through a sieve of 3.0 mm mesh width and then through a sieve of 0.8 mm mesh width. This gives a total of 43.00 kg.

Tablets which have a total weight of 520.0 mg and a diameter of 11 mm are produced from the tablets prepared under Part A and the mixture prepared under Part B by a known method in a tablet press for the production of coated tablets. The tablet coating decomposes in water at 37° C in a maximum of 5 minutes.

#### 6. Tablets containing 25 mg of pethidine hydrochloride

2.50 kg of pethidine hydrochloride  
5.90 kg of lactose  
3.00 kg of cellulose powder  
3.00 kg of polyacrylic acid  
3.00 kg of maize starch  
0.05 kg of highly disperse silica and  
0.05 kg of magnesium stearate

This gives a total of 17.50 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 175 mg, have a diameter of 8 mm and subsequently can be lacquered.

#### 7. Tablets containing 50 mg of Tilidin hydrochloride

5.145 kg of Tilidin hydrochloride semihydrate = 50 kg of Tilidin hydrochloride  
11.655 kg of lactose  
6.000 kg of cellulose powder  
6.000 kg of methylcellulose  
6.000 kg of maize starch  
0.100 kg of highly disperse silica and  
0.100 kg of magnesium stearate

This gives a total of 350.000 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 350 mg, have a diameter of 10.3 mm and subsequently can be lacquered.

#### 8. Tablets containing 25 mg of Phenampromid hydrochloride

2.50 kg of Phenampromid hydrochloride  
5.90 kg of lactose  
3.00 kg of cellulose powder  
3.00 kg of methylcellulose  
3.00 kg of maize starch  
0.05 kg of highly disperse silica and  
0.05 kg of magnesium stearate

This gives a total of 17.50 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 175 mg, have a diameter of 8 mm and subsequently can be lacquered.

#### 9. Tablets containing 2.5 mg L-methadone hydrochloride

0.25 kg of L-methadone hydrochloride  
5 8.15 kg of lactose  
3.00 kg of cellulose powder  
3.00 kg of alginic acid  
3.00 kg of maize starch  
0.05 kg of highly disperse silica and

10 0.05 kg of magnesium stearate

This gives a total of 17.50 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 175 mg, have a diameter of 8 mm and subsequently can be lacquered.

#### 10. Tablets containing 5 mg of ketobemidone hydrochloride

0.50 kg of ketobemidone hydrochloride  
20 7.90 kg of lactose  
3.00 kg of cellulose powder  
3.00 kg of tragacanth powder  
3.00 kg of maize starch  
0.05 kg of highly disperse silica and  
25 0.05 kg of magnesium stearate

This gives a total of 17.50 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 175 mg, have a diameter of 8 mm and subsequently can be lacquered.

#### 11. Tablets containing 15 mg of profadol hydrochloride

1.50 kg of Profadol hydrochloride  
6.90 kg of lactose  
35 3.00 kg of cellulose powder  
3.00 kg of karaya gum  
3.00 kg of maize starch  
0.05 kg of highly disperse silica and  
0.05 kg of magnesium stearate

40 This gives a total of 17.50 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 175 mg, have a diameter of 8 mm and subsequently can be lacquered.

#### 12. Tablets containing 25 mg of anileridine dihydrochloride

2.50 kg of anileridine dihydrochloride  
5.90 kg of lactose  
50 3.00 kg of cellulose powder  
3.00 kg of methylcellulose  
3.00 kg of maize starch  
0.05 kg of highly disperse silica and  
0.05 kg of magnesium stearate

55 This gives a total of 17.50 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 175 mg, have a diameter of 8 mm and subsequently can be lacquered.

#### 13. Tablets containing 10 mg of trimeperidine hydrochloride

1.00 kg of trimeperidine hydrochloride  
7.40 kg of lactose  
65 3.00 kg of cellulose powder  
3.00 kg of sodium carboxymethylcellulose  
3.00 kg of maize starch  
0.05 kg of highly disperse silica and



0.05 kg of magnesium stearate

This gives a total of 17.50 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 175 mg, have a diameter of 8 mm and subsequently can be lacquered.

#### 14. Tablets containing 25 mg of prodilidine hydrochloride

2.50 kg of prodilidine hydrochloride

5.90 kg of lactose

3.00 kg of cellulose powder

3.00 kg of methylhydroxyethylcellulose

3.00 kg of maize starch

0.05 kg of highly disperse silica and

0.05 kg of magnesium stearate

This gives a total of 17.50 kg.

The tablets are produced according to the procedure indicated in formulation example 1. The resulting tablets, which each weigh 175 mg, have a diameter of 8 mm and subsequently can be lacquered.

#### 15. Suppositories containing 50 mg of propiram

0.071 kg of Propiram fumarate corresponding to 0.050 kg of Propiram

0.100 kg of methylcellulose and

1.969 kg of solid fat (cocoa butter)

2.140 kg = 1,000 suppositories.

The solid fat is melted in a suitable vessel and the Propiram fumarate and methylcellulose are suspended whilst stirring and suppositories weighing 2 g are produced by a known method by means of a suitable mould.

#### 16. Suppositories containing 25 mg of propiram

0.035<sup>5</sup> kg of Propiram fumarate corresponding to 0.025 kg of Propiram

-continued

0.075	kg of tragacanth powder
0.959 <sup>5</sup>	kg of solid fat
1.070	kg = 1,000 suppositories.

The solid fat is melted in a suitable vessel and the Propiram fumarate and tragacanth powder are suspended whilst stirring and suppositories weighing 100 g are produced by a known method by means of a suitable mould.

What is claimed is:

1. In an enterally administered pharmaceutical composition which is a tablet, capsule or suppository containing the medicinal agent having parenteral abuse potential N-(1-methyl-2-piperidinoethyl)-N-pyrid-2-ylpropionamide or an acid addition salt thereof, the improvement inhibiting water extractability of said agent without reducing its biological availability from the composition when administered enterally which comprises the presence in said composition of a non-toxic, aqueously gelable material selected from the group consisting of methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, methylhydroxyethylcellulose, methylhydroxypropylcellulose, alginic acid, polyacrylic acid, karaya gum and tragacanth in a quantity at least equal to the amount of said agent so as to form a gel with substantially no residual filterable liquid when combined with that quantity of water otherwise necessary to dissolve all of said medicinal agent.

2. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the quantity of the aqueously gelable material is present in an amount from about 5 to about 40% by weight of the composition.

3. A pharmaceutical composition according to claim 2 wherein the quantity of the aqueously gelable material is present in an amount from about 10 to about 30% by weight of the composition.

4. A pharmaceutical composition according to claim 1 wherein the aqueously gelable material is methylcellulose.

\* \* \* \* \*

45

50

55

60

65